

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭59-227879

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 311/86

A 61 K 31/645

識別記号

A B F

庁内整理番号

7169-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)12月21日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ ジベンゾ [b, e] オキサセビン誘導体および  
それを含有してなる抗アレルギー剤

⑮ 特 願 昭58-103743

⑯ 出 願 昭58(1983)6月10日

⑰ 発 明 者 滝澤博

三島市幸原2-18-35

⑱ 発 明 者 生地由昌

静岡県駿東郡長泉町下長窪69-

5

⑲ 発 明 者 森田収

静岡県駿東郡長泉町納米里410

-1

⑳ 発 明 者 橋本惟

沼津市大岡字陣場3592-11

㉑ 発 明 者 大森健守

三島市芙蓉台2-14-3

㉒ 発 明 者 周藤勝一

静岡県駿東郡長泉町納米里410

-1

㉓ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6

番1号

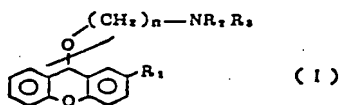
明 細 書

1 発明の名称

ジベンゾ [b, e] オキサセビン誘導体および  
それを含有してなる抗アレルギー剤。

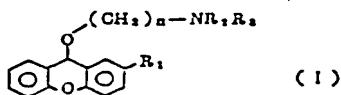
2 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中 R<sub>1</sub> はアルキル基またはハロゲン原子  
を表わし、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同一もしくは異な  
ってよくアルキル基を表わし、n は2または  
3を表わす。) で表わされるジベンゾ [b, e]  
オキサセビン誘導体またはその取付加塩。

(2) 一般式 (I)

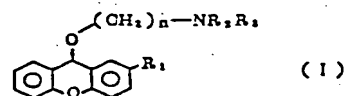


(式中 R<sub>1</sub> はアルキル基またはハロゲン原子  
を表わし、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同一もしくは異な  
ってよくアルキル基を表わし、n は2または  
3を表わす。) で表わされるジベンゾ [b, e]  
オキサセビン誘導体またはその取付加塩を  
含有してなる抗アレルギー剤。

3 発明の詳細な説明

本発明はジベンゾ [b, e] オキサセビン誘導体  
およびそれを含有してなる抗アレルギー剤に関  
する。

さらに詳しくは、本発明は一般式 (I)



(式中 R<sub>1</sub> はアルキル基またはハロゲン原子  
を表わし、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同一もしくは異な  
ってよくアルキル基を表わし、n は2または3  
を表わす。) で表わされるジベンゾ [b, e] オ  
キサセビン誘導体またはその取付加塩およびこれ  
らを含有してなる抗アレルギー剤に関する。

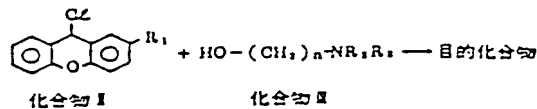
類似のジベンゾオキサセビン化合物として、  
11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキ  
シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセ  
ビンが向神経性、向精神性および抗レセルピン作  
用を有することは知られている(C.A. 68,  
29667A, C.A. 70, 68, 199x)。  
しかし、該文献には該化合物が抗アレルギー作  
用を有することについての記載はない。  
常に有用な抗アレルギー剤が求められている。  
かかる作用を有する化合物を検索した結果、  
本発明のジベンゾ[b,e]オキサセビン誘導体ま  
たはその酸付加塩が抗アレルギー作用を有する  
ことが見い出された。

以下に本発明を詳細に説明する。

一般式(1)のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の定義中、ア  
ルキル基としては、炭素数1-5のアルキル基、  
例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペ  
ンチルなどが挙げられ、ハロゲン原子としては  
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

一般式(1)で表わされる目的化合物は次の方

法によって製造できる。



(式中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>および n は前記と同義を有  
する。)

化合物Ⅰと等モルから3倍モルの化合物Ⅱをク  
ロロホルム、塩化メチレン、トルエン、テトラ  
ヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド  
などの不活性溶媒中、0℃からその溶媒の沸点  
までの間の任意の温度下に、必要ならば副生する  
塩化水素を捕捉するためにトリニチルアミン、  
炭酸ナトリウムなどの塩基を逐量加えて1時間  
から5時間攪拌する。反応終了後、反応に使用  
した溶媒の性質に応じて、そのまま水洗いをする  
か、一旦溶媒を留去後エーテルなどの水と混  
和しにくい溶媒にかえて水洗いをするか、また  
は大量の水で希釈してからエーテルで抽出する  
か、などの方法により得られた目的化合物を含

む溶媒から溶媒を減圧下に留去し、残渣として  
目的化合物の遊離塩基を得る。一般に、この遊  
離塩基は結晶性がよくないので、必要ならばカ  
ラムクロマトグラフィーなどによる精製の後、  
適宜な酸(塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、マ  
レイン酸、フマル酸、酒石酸、クニン酸、シュ  
ウ酸などの有機酸)を加えて酸付加塩とし結晶  
化する。さらに必要であればこの酸付加塩を再  
結晶操作によってさらに高純度の精製品とする  
こともできる。

酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩などの無機  
酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒  
石酸塩、クニン酸塩、シュウ酸塩などの有機酸  
塩が挙げられる。

なお目的化合物を製造する際の原料である上  
記化合物Ⅰは、特開昭56-150082および同  
56-150083号公報に記載されている既知化  
合物であり、また化合物Ⅱは市販されており容  
易に入手できるものである。

次に、本発明化合物の具体例を第1表に示す。

第 1 表

化合物 番号	名 称
1	2-メチル-11-(N,N-ジメチルアミノプロピル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
2	2-メチル-11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
3	2-メチル-11-(N,N-ジエチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
4	2-エチル-11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
5	2-エチル-11-(N,N-ジエチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
6	2-クロロ-11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
7	2-クロロ-11-(N,N-ジエチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
8	2-フルオロ-11-(N,N-ジメチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン
9	2-フルオロ-11-(N,N-ジエチルアミノエチル)オキ シ-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]オキサセビン

化合物番号 1, 2, -----, 9 は後記の実施例  
1, 2, -----, 9 の目的化合物に対応する。

次に本発明にかかわる目的化合物の代表例の急性毒性と抗アレルギー作用試験を示す。

急性毒性試験

体重 $20 \pm 1$ gのdd系雄マウスを1群5匹用い、本発明にかかわる化合物を経口(po: 300mg/kg)または腹腔内(ip: 100mg/kg)で投与した。投与7日後までの死亡状況を観察し、死亡例があった場合は死亡例がなくなるまで投与量を順次poでは200, 100, 50mg/kgまたipでは50, 25mg/kgと下げていき、死亡例のある最小投与量をMLD(最小死亡量)値とした。その結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	MLD (mg/kg)	
	po	ip
1	> 300	> 100
2	> 300	> 100
3	> 300	100
4	> 300	> 100
5	> 300	> 100
6	200	100
7	100	100
8	100	100
9	200	50

ったのち、17時間後に本発明にかかわる目的化合物またはその溶液(生理食塩水または0.9%NaCl溶液)を経口投与し、60分後に抗原混合液(0.2%卵白アルブミンを含む1%ニベンスブルー生理食塩水)を0.5ml/100g静注してPCA反応を誘発させ、さらに30分後に投与して皮膚を切り取り胃袋部の直径を測定した。判定はその胃袋部を点数で表現し、さらに溶液(生理食塩水または0.9%NaCl)投与群に対する比を求めて、次式より抑制率50%以上の場合は抗アレルギー作用ありとした。また各用量での抗アレルギー作用の有無から最小有効量(MED)を求め、抗アレルギー作用の強さを比較した。結果を第3表に示す。

点数	胃袋部(mm)
5	1.0以上
4	0.8~0.9
3	0.6~0.7
2	0.4~0.5
1	0.2~0.3
0	0~0.1

実験方法

抗アレルギー作用はラットのPOA反応(Passive Outaneous Anaphylaxis Response)によって検討した。抗血清の採取には体重200~250gのWistar系雄ラットを、POA反応には100~120gのWistar系雄ラットを用いた。

A) 抗血清の作成

抗原として卵白アルブミン1mgを百日咳ジフテリア混合ワクチン0.5mlに溶解し、Incomplete Adjuvant 0.5mlと混合したニマルジョンを用いた。ラットに混合ニマルジョンを足腹皮下投与後、12日目に断頭採血して抗血清を作成した。抗アレルギー作用の検定時には胃袋部の直径が8~10mm程度の大きさになる様な濃度に抗血清を調整して使用した。

B) POA反応(抗アレルギー作用の検定)

ラット1群6匹を用いた。背部を除毛し0.05mlの抗血清を皮下投与して感作を行な

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{溶液投与群} - \text{テスト化合物投与群}}{\text{溶液投与群}} \times 100$$

第 3 表

化合物番号	投与量 mg/kg po (抑制率%)						MED mg/kg po
	100	50	25	10	5	25	
1	56	55	39	-	-	-	50
2	100	100	83	52	39	-	10
3	95	72	56	18	5	-	25
4	100	79	79	16	24	14	25
5	83	71	39	40	40	-	50
6	100	98	62	47	-	-	25
7	95	51	17	-	-	-	50
8	79	22	-	-	-	-	100
9	60	11	-	-	-	-	100

第3表から明らかな如く、一般式(1)で表わされる化合物は抗アレルギー作用を有し、抗アレルギー剤としてゼン息などの治療に有用である。

一般式(1)で表わされる化合物はその薬理作用にかんがみて、投与目的に対する各種の製剤形態で使用可能である。本発明の製剤組成物は活性成分としての遊離または錠付加塩の形態にある有効な数の特定化合物を、薬理的に受容しうる担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製剤組成物は経口的または注射による投与に対して送る単位服用形態にあることが望ましい。経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に受容しうる担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤の如き経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリニテレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、アルキルパラヒドロキシベンゾートなどの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して

製造できる。粉剤、丸剤、カプセルおよび錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可湿剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセルは投与が容易であるという理由で最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセルを製造する際には固体の製剤組成物が用いられる。また注射用の溶液は、塩溶液グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合液から成る担体を用いて調製することができる。一般式(1)で表わされる化合物の有効用量は1~20 mg/kg/dayであり、その投与回数は1日3~4回が好ましい。

以下に実施例を示す。

#### 実施例1

N, N-ジメチルアミノプロパノール 513

2-メチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキサセピン 404 g をトルニン 40 ml 中で室温下に5時間攪拌する。反応液に水 30 ml を加えかき混ぜながら 2 N 塩酸を加えて水層の pH を 1.7 にする。トルニン層を分液除去し水層をさらにエーテル 20 ml で2回洗浄する。水層に 2 N 苛性ソーダ水を加えて pH を 10.7 にして、エーテル 30 ml で2回抽出する。エーテル抽出液を真空減圧でエーテルを留去し、残液を酢酸ニチル-ノルマルヘキサン-トリニチルアミン (4:6:1 v/v) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、その三分画を減圧濃縮して2-メチル-11-(N, N-ジメチルアミノプロピル)オキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキサセピンの油状遊離塩基 3.64 g (収率 7.08%) を得る。

IRスペクトル (NaOAc 中  $\text{cm}^{-1}$ ) 2930, 1500,

1460, 1260, 1225, 1015

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{ODCl}_3$ ,  $\delta$  値 ppm) 2.06

(s, 6H) 2.20 (s, 3H) 1.2~2.9 (m, 6H) 4.38 (s, 1H) 4.67 (d, 1H) 6.21 (d, 1H) 6.5~7.4 (m, 7H)

これをエーテル 50 ml に溶解し氷冷下に塩化水素ガスを十分に吹き込み、濃縮乾燥残渣をエーテルでトリチュレーションして塩酸粉末を得る。このものは明確な融点を示さなかった。

IRスペクトル (KBr 錠剤  $\text{cm}^{-1}$ ) 2950, 2710, 1510, 1465, 1215, 1020

元素分析値 (塩酸塩  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  として)

理論値(X) C: 62.05 H: 7.53 N: 4.03

実験値(X) C: 62.81 H: 7.55 N: 4.24

#### 実施例2

N, N-ジメチルアミノニタノール 134 g と2-メチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキサセピン 122 g を、塩化メチレン 540 ml 中で室温下に3時間攪拌する。反応液から減圧下に塩化メチレンを留去し、残渣に水 100 ml を加えエーテル 100 ml, 50 ml について30 ml で3回抽出する。抽出ニ-

第 4 表

実施例	化 合 物 I	使用量 (g)	化 合 物 II	使用量 (g)	抽出溶媒 (v/v)
3	2-メチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	245	N, N-ジエチル アミノエタノール	35	トルエン:トリエチルアミン (100:13)
4	2-エチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	259	N, N-ジメチル アミノエタノール	27	ノルマルヘキサン: トリエチルアミン (100:11)
5	2-エチル-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	259	N, N-ジエチル アミノエタノール	35	ノルマルヘキサン: トリエチルアミン (100:13)
6	2-クロロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	265	N, N-ジメチル アミノエタノール	27	トルエン:トリエチルアミン (100:13)

ナル溶液を室温で減圧濃縮し、残渣をシクロヘキサン-トリエチルアミン (100:3 v/v) を抽出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、その三分画を減圧濃縮して2-メチル-11-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)オキサゼン-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼンの油状遊離炭素 1.32 g (収率 88.9%) を得る。

IRスペクトル (NaClセル,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2940, 1500, 1260, 1230, 1015, 755

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  値 ppm) 2.13 (s, 6H) 2.22 (s, 3H) 2.46 (t, 2H) 3.50 (d, 2H) 4.77 (d, 1H) 5.06 (s, 1H) 6.00 (d, 1H) 6.5-7.5 (m, 7H)

これをフマル酸 5.14 g と共にアセトン 200 ml に溶解し一晩冷置する。析出結晶を回収しフマル酸塩 (1:1) 1.664 g を得る。融点 151-151.5℃ このものは完全に結晶であり、テトラヒドロフランから再結晶したが融点に変化はなかった。

166450-227879 (5)

IRスペクトル (KBr 錠剤,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1680, 1500,

1225, 1090, 985, 760

元素分析値 (フマル酸塩 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として)

理論値 (%) C: 66.81 H: 4.58 N: 23.9

実測値 (%) C: 66.53 H: 4.88 N: 25.6

実施例 3-9

実施例 2 に於いて、第 4 表に示す原料およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーの抽出溶媒を用いる以外は実施例 2 と同様にして第 5 表に示す目的物を得る。

7	2-クロロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	265	N, N-ジエチル アミノエタノール	35	トルエン:トリエチルアミン (100:13)
8	2-フルオロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	249	N, N-ジメチル アミノエタノール	27	カラムクロマトグラフィー 精製を省略
9	2-フルオロ-11-クロロ-6,11-ジヒドロシベンゾ [b, c] オキサゼン	249	N, N-ジエチル アミノエタノール	35	ノルマルヘキサン: トリエチルアミン (100:13)

第 5 表

実施例	収量 (%)	収率 (%)	油状遊離塩基	
			IR ( $\text{NaCl}$ 錠, $\text{cm}^{-1}$ )	NMR ( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ 値, ppm)
3	299	920	2970, 1505, 1260, 1230, 1065, 1015	0.93 (t, 6H) 2.22 (s, 3H) 2.3~2.8 (m, 6H) 3.53 (dt, 2H) 4.82 (d, 1H) 5.10 (s, 1H) 6.02 (d, 1H) 6.6~7.3 (m, 7H)
4	1.65	530	2960, 1500, 1260, 1230, 1060, 1010	1.17 (t, 3H) 2.14 (s, 6H) 2.3~2.8 (m, 4H) 3.50 (dt, 2H) 4.78 (d, 1H) 5.06 (s, 1H) 6.02 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)
5	319	941	2970, 1500, 1260, 1230, 1060, 1015	0.8~1.3 (5t, 9H) 2.3~2.7 (m, 8H) 3.2~ 3.7 (m, 2H) 4.80 (d, 1H) 5.10 (s, 1H) 6.02 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)
6	1.93	607	2940, 2770, 1485, 1255, 1230, 1010	2.17 (s, 6H) 2.48 (t, 2H) 3.3~3.7 (m, 2H) 4.85 (d, 1H) 5.10 (s, 1H) 5.99 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)
7	335	968	2970, 1485, 1255, 1230, 1065, 1010	0.95 (t, 6H) 2.3~2.8 (m, 6H) 3.3~3.7 (m, 2H) 4.87 (d, 1H) 5.13 (s, 1H) 6.00 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)
8	1.53	508	2940, 1495, 1260, 1225, 1190, 1010	2.19 (s, 6H) 2.51 (t, 2H) 3.55 (dt, 2H) 4.90 (d, 1H) 5.18 (s, 1H) 5.90 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)
9	204	620	2960, 1495, 1260, 1225, 1070, 1015	0.95 (s, 6H) 2.3~2.8 (m, 6H) 3.4~3.7 (m, 2H) 4.92 (d, 1H) 5.22 (s, 1H) 5.90 (d, 1H) 6.7~7.3 (m, 7H)

## 実施例 10 錠剤

前記により次の組成からなる錠剤を作成した。

2-メチル-11-(N,N-ジメチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[e]オキセピン・フマル酸塩(化合物番号2のフマル酸塩)	30 号
乳糖	60 号
馬鈴薯でんぷん	30 号
ポリビニルアルコール	2 号
ステアリン酸マグネシウム	1 号
染料色素	微量

## 実施例 11 散剤

前記により次の組成からなる散剤を作成した。

2-メチル-11-(N,N-ジニチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[e]オキセピン・フマル酸塩(化合物番号3のフマル酸塩)	30 号
乳糖	270 号

第 5 表 (続)

実施例	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR ( $\text{KBr}$ 錠剤, $\text{cm}^{-1}$ )	元素分析値 (%)	
			上段: 理論値	下段: 実測値
3	108 -110	2930, 1680, 1505, 1260, 1230, 985	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 68.01 H: 7.08 N: 3.17 C: 67.73 H: 7.19 N: 2.97	
4	137 -138	2960, 1680, 1500, 1260, 1230, 985	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 67.43 H: 6.84 N: 3.28 C: 67.15 H: 6.80 N: 2.99	
5	104 -138	2980, 1680, 1500, 1260, 1230, 985	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{RO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 68.55 H: 7.30 N: 3.07 C: 68.29 H: 7.28 N: 3.12	
6	145 -147	2950, 1690, 1480, 1255, 1230, 985	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{CZNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 60.90 H: 5.58 N: 3.23 C: 60.68 H: 5.44 N: 3.30	
7	124 -126	2940, 1680, 1485, 1255, 1230, 1005	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{CZNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 62.13 H: 6.25 N: 2.89 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として	
8	147 -148	1690, 1630, 1495, 1300, 1220, 970	C: 63.30 H: 5.79 N: 3.36 C: 63.05 H: 5.88 N: 3.21	
9	103 -105	2930, 1680, 1495, 1260, 1225, 985	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として C: 64.71 H: 6.33 N: 3.14 C: 64.43 H: 6.28 N: 3.07	

## 実施例 12 シロップ剤

前記により次の組成からなるシロップ剤を作成した。

2-ニチル-11-(N,N-ジメチルアミノニチル)オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[e]オキセピン・フマル酸塩(化合物番号4のフマル酸塩)	300 号
精製白糖	40 g
パラオキシ安息香酸メチル	40 号
パラオキシ安息香酸プロピル	10 号
ストロベリー・フレーバー	0.1 cc

これに水を加えて全量 100 cc とする。

特許出願人(102)昭和薬工薬株式会社  
代表者 木下 祝 郎



手 続 補 正 書

昭和58年 6月 24日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の興示 58-103743  
昭和58年6月10日発出の特許願

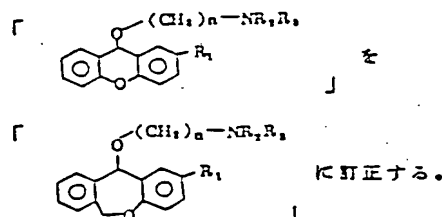
2. 発明の名称  
ジベンゾ〔b, c〕オキサセリン誘導体および  
それを含有してなる抗アレルギー剤

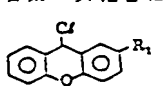
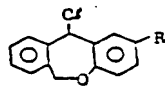
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
郵便番号 100  
住 所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号  
名 称 (102) 協和製薬工業株式会社  
(TEL:03-201-7211 内線2751)  
代表者 木 下 祝 郎

4. 補正の対象  
明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な  
説明の欄

5. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲  
「別紙の通り」  
(2) 明細書第2頁中の一般式(1)



- (3) 同書第4頁化合物Ⅱの式  
「」を  
「」に訂正する。

- (4) 同書第3頁4行  
「向神経性、向精神性」を  
「向神経作用、向精神作用」に訂正する。

- (5) 同書第3頁6行  
「296677」を「296777」に訂正する。

- (6) 同書第8頁1行「実験方法」の上に「抗ア  
レルギー作用試験」を加入する。

- (7) 同書第17頁および18頁 第4表の実施  
例6および7の化合物Ⅱの名称  
「2-クロロ-11-クロロ-」を  
「2,11-ジクロロ-」に訂正する。

- (8) 同書第19頁 第5表の実施例5のNMR  
の欄  
「0.8~1.3 (5t, 9H)」を「0.8~1.3  
(5本, 9H)」に訂正する。

- (9) 同書第20頁 第5表(続)  
「実施例」を「実施例」に訂正する。

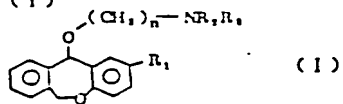
- (10) 同書第20頁 第5表(続)  
元素分析値の欄  
「C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>・C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として」の上に  
「フマル酸塩(1:1)」を加入する。

- (11) 同書第20頁 第5表(続)  
実施例5の融点の欄

「104-138」を「104-105」に  
訂正する。

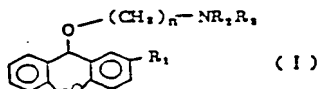
特許請求の範囲

(ii) 一般式(1)



(式中  $\text{R}_1$  はアルキル基またはハロゲン原子を表わし、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は同一もしくは異なつてよくアルキル基を表わし、 $n$  は2または3を表わす。)で表わされるジベンゾ[ $b, e$ ]オキサセビン誘導体またはその取付加塩。

(iii) 一般式(1)



(式中  $\text{R}_1$  はアルキル基またはハロゲン原子を表わし、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は同一もしくは異なつてよくアルキル基を表わし、 $n$  は2または3を表わす。)で表わされるジベンゾ[ $b, e$ ]オキサセビン誘導体またはその取付加塩を含有してなる抗アレルギー剤。